

PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU PROJET

Mars 2006

L'hémorragie du post-partum répond au défi

Données générales

L'hémorragie du post-partum (HPP) est l'une des principales causes de mortalité liée à la grossesse, provoquant chaque jour le décès de plus de 350 femmes. Un grand nombre de ces décès pourraient être évités par un personnel médical qualifié possédant du matériel et des médicaments appropriés. Toutefois, les services de santé de base ne sont pas accessibles pour un grand nombre de femmes dans le monde en développement, surtout pour celles qui sont pauvres et qui vivent dans les zones rurales.

La cause la plus courante de l'HPP est l'atonie utérine (quand l'utérus n'arrive pas à se contracter correctement après la naissance). La pratique standard actuelle pour **prévenir** l'HPP est une procédure appelée « prise en charge active du troisième stade du travail ». Cette prise en charge effectuée immédiatement après la naissance représente un ensemble d'interventions cliniques pour accélérer la délivrance artificielle et prévenir l'atonie de l'utérus. Elle repose sur les éléments suivants : administration d'un médicament utérotonique (qui contracte l'utérus, généralement l'ocytocine), traction contrôlée sur le cordon et massage de l'utérus après la délivrance du placenta.¹

Les **schémas thérapeutiques** de première intention (non chirurgicaux) pour l'HPP consistent à utiliser un médicament utérotonique (tel que l'ocytocine), à faire des massages de l'utérus et une compression bimanuelle. On peut également stabiliser l'état de la femme en administrant des médicaments par voie intraveineuse et en faisant une transfusion sanguine. Si ces premières mesures ne permettent pas de contrôler le saignement, une intervention chirurgicale plus avancée peut s'avérer nécessaire.

Dans un grand nombre d'endroits dans les pays en développement, les établissements de soins de santé primaires ou dispensaires, ainsi que les établissements de premier niveau de référence, ne disposent souvent, ni du personnel de santé ni de l'équipement nécessaires pour administrer les médicaments utérotoniques conventionnels. Ces structures sanitaires manquent en général de personnel. En outre, le personnel médical qualifié n'est pas toujours formé ou disponible pour administrer les médicaments, même si ceux-ci sont disponibles.

De plus, l'ocytocine doit être gardée en milieu réfrigéré dans des conditions spéciales de stockage et nécessite pour son administration des aiguilles et des seringues—autant de fournitures qui ne sont pas toujours disponibles dans les endroits à ressources limitées.

Le misoprostol pour l'hémorragie du post-partum

Le misoprostol est un médicament que l'on trouve facilement et qui est prescrit généralement pour prévenir les ulcères gastriques causés par l'utilisation à long terme de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. De par sa propriété de stimulation des contractions de l'utérus, le misoprostol est utilisé depuis une dizaine d'années, en dehors des indications autorisées, dans diverses indications du domaine de la santé de la reproduction (ramollissement et ouverture du col et déclenchement du travail). Misoprostol a également présenté une utilité dans la prévention et le traitement de l'HPP causée par l'atonie utérine. De nombreuses études se sont penchées sur les propriétés du misoprostol puisque ce médicament offre un certain nombre d'avantages par rapport au traitement standard.

En effet, le misoprostol :

- peut être administré par diverses voies (orale, rectale, sublinguale, vaginale) ;
- n'a pas besoin d'être réfrigéré ;
- se conserve longtemps ;
- est stable à des températures élevées ; et
- comporte relativement peu d'effets secondaires.

Autant de propriétés qui font de ce médicament une solution qui convient bien aux pays en développement. Il peut être utilisé par du personnel de santé de divers niveaux dans les endroits à ressources limitées et distribué efficacement au niveau communautaire.

Mise sur le marché du misoprostol : activités de recherche et de sensibilisation

En juillet 2003, Gynuity Health Projects et Family Care International ont mis sur pied une initiative afin d'évaluer l'utilisation du misoprostol comme une thérapeutique alternative dans la prévention et le traitement de l'HPP. Il s'agit aussi d'enregistrer le médicament pour ces indications et de réaliser diverses activités d'éducation et de formation afin d'élaborer une politique directrice et partager les informations relatives à l'utilisation du misoprostol pour l'HPP.

Activités spécifiques :

- Réaliser des essais cliniques de grande envergure pour évaluer l'efficacité du misoprostol dans la prévention et le traitement de l'HPP dans les milieux communautaires et cliniques. Si les études précédentes²⁻¹⁴ ont mis en avant l'innocuité et l'efficacité du misoprostol comme médicament alternatif pour prévenir et traiter l'HPP, il faut pourtant réaliser une recherche normalisée et suivie pour collecter les preuves de l'efficacité d'un protocole donné permettant ainsi d'enregistrer le médicament pour ces mêmes indications.
- Obtenir l'approbation des organismes de réglementation pour l'utilisation du misoprostol pour diverses indications liées à l'HPP. Une fois le schéma thérapeutique décidé, les partenaires du projet travailleront en collaboration avec des sociétés pharmaceutiques pour obtenir l'approbation de l'organisme de réglementation du pays concerné et faciliter ainsi le marketing et la distribution de ce médicament.
- Mettre au point du matériel éducatif ainsi que des activités de formation et de communication pour soutenir la disponibilité et l'utilisation du misoprostol pour l'HPP. Ces activités servent à partager l'information avec les décideurs, les médias et les agents de santé concernant le rôle du misoprostol pour la prévention et le traitement de l'HPP.

Une information supplémentaire est précisée dans les sections suivantes.

Le misoprostol pour la prévention de l'hémorragie du post-partum

Dans de nombreux endroits des pays en développement, la majorité des accouchements se font à domicile sans la présence d'un prestataire qualifié. Lorsque se présentent des complications graves, il faut souvent transporter la femme vers des établissements de santé éloignés, qui disposent de prestataires qualifiés, de médicaments et de l'équipement nécessaires pour sa prise en charge. Une intervention immédiate s'avère nécessaire pour sauver la vie de la femme car le décès survient rapidement en cas de HPP, généralement dans les deux heures qui suivent le début des saignements.

Le misoprostol offre plusieurs avantages pour la prévention de l'HPP dans les contextes de l'accouchement à domicile où l'utilisation d'utérotoniques injectables n'est pas possible. Notre recherche teste donc l'hypothèse selon laquelle l'administration de 600 mcg de misoprostol administré par la voie orale lors du troisième stade du travail peut prévenir l'HPP dans un contexte où actuellement, aucun médicament n'est donné dans ce but. Un essai clinique randomisé, en double-aveugle, avec placebo est en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du misoprostol administré par des accoucheuses traditionnelles spécialement formées, dans le contexte de l'accouchement à domicile des zones rurales du Pakistan.

L'étude évalue l'importance de éventuelles différences cliniques dans l'incidence de l'HPP entre les femmes qui ont reçu du misoprostol et celles auxquelles on a donné un placebo. Sont également mesurés et suivis, les changements dans le taux d'hémoglobine, le taux d'anémie du post-partum et les pertes de sang. On évalue aussi les effets secondaires du misoprostol.

Réalisée conjointement par la Fondation Agha Khan (basée en France) et l'Université Agha Khan (au Pakistan), l'étude recrutera des femmes enceintes ayant donné leur consentement, dans le district de Chitral, situé dans la province frontalière du Nord-Ouest.

Le misoprostol pour le traitement de l'hémorragie du post-partum

Bien qu'il existe des preuves attestant de l'efficacité du misoprostol dans le traitement de l'HPP, une recherche complémentaire est toutefois nécessaire pour pouvoir le recommander à la place de l'ocytocine. Une étude de grande envergure est réalisée dans divers sites pour étudier l'efficacité du misoprostol pour le traitement de l'HPP dans des structures sanitaires tertiaires. Cet essai randomisé en double aveugle avec placebo vise à comparer l'administration sublinguale de 800 mcg de misoprostol avec celle de l'ocytocine qui est le traitement de première intention auquel ont recours généralement les hôpitaux.

L'étude est réalisée dans deux situations : lorsque les femmes reçoivent un médicament utérotonique prophylactique (ocytocine) lors du troisième stade du travail et quand elles ne reçoivent pas ce médicament. Une sous-étude évalue l'efficacité du misoprostol versus l'ocytocine pour le traitement de l'HPP lorsqu'il n'existe pas de prophylaxie systématique par l'ocytocine pendant le troisième stade du travail. L'étude examine si le misoprostol est aussi efficace que l'ocytocine pour traiter l'HPP primaire dans cette situation. Une autre sous-étude évalue l'efficacité du misoprostol versus celle de l'ocytocine pour le traitement de l'HPP chez les femmes qui ont reçu une prophylaxie systématique avec l'ocytocine injectable lors du troisième stade du travail. L'étude évalue si le misoprostol est aussi efficace que l'ocytocine pour le traitement de l'HPP après l'échec de la prophylaxie par l'ocytocine. On prévoit de réaliser cette étude au Burkina Faso, en Equateur, en Égypte, en Turquie et au Viet Nam.

L'étude porte sur les aspects suivants :

- nécessité d'une intervention supplémentaire après traitement initial de l'HPP ;
- perte de sang moyenne avec le diagnostic de l'HPP ;
- laps de temps jusqu'à l'arrêt des saignements ;
- changement au niveau de l'hémoglobine entre le moment avant l'accouchement et le post-partum ;
- effet de la transfusion de sang ;
- effets secondaires ; et
- acceptabilité pour les femmes et les prestataires de soins.

Après tirage au sort, les femmes recevront soit 800 mcg de misoprostol administré sous la langue et un placebo par voie intraveineuse ressemblant à l'ocytocine (solution physiologique), soit des comprimés de placebo ressemblant au misoprostol et 40 UI d'ocytocine par voie intraveineuse. Ces deux études évaluent également l'innocuité des médicaments, leur acceptabilité chez les participantes de l'étude et les effets secondaires rapportés, ainsi que la faisabilité de l'intégration du misoprostol dans les services obstétricaux.

Le misoprostol en tant que traitement complémentaire pour l'hémorragie du post-partum

Conjointement avec l'Organisation Mondiale de la Santé, Gynuity Health Projects est en train de réaliser une étude sur le misoprostol en tant que traitement complémentaire à l'ocytocine pour le traitement de l'HPP. Cet essai clinique aléatoire, en double-aveugle avec témoin est en cours de réalisation en Argentine, en Égypte, en Afrique du Sud, en Thaïlande et au Viet Nam. Toutes les femmes dans les centres participants auront une prise en charge active du troisième stade du travail avec administration de 10 UI d'ocytocine par voie intramusculaire ou intraveineuse pour la prévention de l'HPP. Les femmes qui ont donné leur consentement, avec diagnostic clinique de l'HPP ou celles chez qui on suspecte une HPP et nécessitant des utérotoniques supplémentaires, suivront un traitement systématique pour l'HPP (utérotoniques injectables) et, en même temps, recevront soit 600 mcg de misoprostol administré sous la langue, soit un placebo. L'hypothèse est la suivante : un traitement combiné de 600 mcg de misoprostol administré par voie sub-lingual en plus des utérotoniques injectables standards est plus efficace pour l'HPP que les utérotoniques injectables standards à eux seuls.

L'étude mesure les aspects suivants : incidence de perte de sang mesurée de 500 ml ou plus à 90 minutes après la prise en charge ; effets secondaires ; transfusion de sang et/ou taux de Hb 24 heures après l'accouchement ; perte de sang \geq 1000 ml à 60 et 90 minutes après la prise en charge ; tout utérotonique administré après le tirage au sort ; décès maternel ou morbidité grave.

Références :

1. FIGO ICM Joint Statement, *Management of the Third Stage of Labour to Prevent Post-Partum Haemorrhage 2003* [Prise en charge du troisième stade du travail pour prévenir l'hémorragie du post-partum].
2. O'Brien P., El-Refaey H., Gordon A., Geary M., et Rodeck C.H. « Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study » [Administration par voie rectale du misoprostol pour le traitement de l'hémorragie du post-partum qui ne répond pas à l'ocytocine et à l'ergométrine : une étude descriptive], *Obstetrics and Gynecology* 1998, 92 : 212–214.
3. Ozan H., Bilgin T., Ozsarac N., Ozerkan R.K., et Cengiz C. « Misoprostol in uterine atony: a report of 2 cases » [Misoprostol dans le cas de l'atonie utérine : un rapport de deux cas], *Clinical Experience in Obstetrics and Gynecology* 2000, 27 : 221–222.
4. Abdel-Aleem H., El-Nashar I., et Abdel-Aleem A. « Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol [Prise en charge de l'hémorragie grave du post-partum à l'aide du misoprostol], *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2001, 72 : 75–76.
5. Shojai R., Piechon L., d'Ercole C., Boubli L., et Ponties J.E. « Le misoprostol par voie rectale dans les hémorragies de la délivrance : Une étude préliminaire » [Rectal administration of misoprostol for delivery induced hemorrhage. Preliminary study], *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2001, 30 : 572–575.
6. Adekanmi O.A., Purmessur S., Edwards G., et Barrington J.W. « Intrauterine misoprostol for the treatment of severe recurrent atonic secondary postpartum hemorrhage » [Misoprostol par voie intra-utérine pour le traitement de l'hémorragie par atonie secondaire, grave et récurrente, du post-partum], *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001, 108 : 541–545.
7. Oboro V.O., Tabowe T.O., et Bosah J.O. « Intrauterine misoprostol for refractory postpartum hemorrhage » [Misoprostol par voie intra-utérine pour l'hémorragie rebelle du post-partum], *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2003, 80 : 67–68.
8. Lokugamage A.U., Sullivan K.R., Niculescu I., Tigere P., Onyangunga F., El Refaey H., Moodley J., et Rodeck C.H. « A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage » [Une étude randomisée comparant le misoprostol par voie rectale versus le Syntométrine combinée avec l'infusion d'ocytocine pour l'hémorragie primaire du post-partum], *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2001, 80 : 835–839.
9. Hofmeyr G.J., Ferreira S., Nikodem V.C., Mangesi L., Singata M., Jafta Z., Maholwana B., Mlokoti Z., Walraven G., et Gülmezoglu A.M. « Misoprostol for treating postpartum haemorrhage : a randomized controlled trial » [Misoprostol pour le traitement de l'hémorragie du post-partum : un essai randomisé avec témoins], *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004, 4 : 16.
10. Walraven G., Dampha Y., Bittaye B., Sowe M., et Hofmeyr J. « Misoprostol in the treatment of postpartum hemorrhage in addition to routine management: a placebo randomized controlled trial » [Misoprostol pour le traitement de l'hémorragie du post-partum en plus du traitement routinier : un essai contrôlé randomisé avec placebo], *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004, 111 (9) : 1014–1017.
11. El-Refaey H., Nooh R., O'Brien P., Abdalla M., Geary M., Walder J., et Rodeck C. « The misoprostol third stage of labour study: a randomised controlled comparison between orally administered misoprostol and standard management » [Étude du misoprostol pour le troisième stade du travail : comparaison randomisée aléatoire entre le misoprostol par voie orale et la prise en charge standard], *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000, 107 : 1104–1110.
12. Gülmezoglu A.M., Villar J., Ngoc N.T., Piaggio G., Carroli G., Adetoro L., Abdel-Aleem H., Cheng L., Hofmeyr G., Lumbiganon P., Unger C., Prendiville W., Pinol A., Elbourne D., El-Refaey H., et Schulz K. « WHO multicentre trial of misoprostol in the management of the third stage of labour » [Essai OMS du misoprostol auprès de multiples centres pour la prise en charge du troisième stade du travail] *Lancet* 2001, 358 : 689–695.
13. Walley R.L., Wilson J.B., Crane J.M., Matthews K., Sawyer E., et Hutchens D. « A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour » [Un essai contrôlé en double aveugle avec placebo du misoprostol et de l'ocytocine lors de la prise en charge du troisième stade du travail], *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000, 107 : 1111–1115.
14. Walraven G., Blum J., Dampha Y., Sowe M., Morison L., Winikoff B., et Sloan N. « Misoprostol in the management of the third stage of labour in the home delivery setting in rural Gambia; a randomised controlled trial » [Le misoprostol lors de la prise en charge du troisième stade du travail dans le cas de l'accouchement à domicile dans les zones rurales de la Gambie], *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005, 112 (9) : 1277–1283.



For further information about this initiative, please contact: